

Duloxetina: dos años y medio de experiencia

Angel Segura *, **Leire Erkoreka ****, **Laura Uriarte ***, **Maidier Prieto *****,
María Aragüés ****, **Enrique Aragüés ***, **Pablo Malo ***, **María Echeveste ***
y Luis Pacheco *.

* Centro de Salud Mental Bº Etxaniz. SVS–Osakidetza. Bilbao.

** Hospital de Basurto. SVS–Osakidetza. Bilbao.

*** Centro de Salud Mental Sestao. SVS–Osakidetza. Bizkaia.

**** Hospital 12 de Octubre. Servicio Madrileño de Salud. Madrid.

Resumen: Se realiza un análisis subjetivo del papel que ha representado la introducción de duloxetina, el último antidepresivo inhibidor dual de la serotonina y noradrenalina comercializado en España, tras treinta meses de su uso clínico. Se analizan las pautas de dosificación, efectos inherentes al tratamiento, interacciones y lugar que ocupa el mismo en comparación con el resto de antidepresivos, dentro del ámbito de la consulta psiquiátrica extrahospitalaria.

Palabras clave: Duloxetina, IRSN, dosis, Tratamiento.

Summary: We do a subjective analysis of the impact of duloxetine, the last dual serotonin and noradrenaline uptake inhibitor commercialized in Spain, after thirty months in the market. We review practical aspects such as dosing, interactions, the safety and efficacy profile and its place in relation to the rest of the antidepressants, always in the outpatient mental health care context.

Key words: Duloxetine, NSRI, dose, Treatment.

1. Introducción

Nuestra idea a la hora de realizar el presente trabajo es mostrar la opinión subjetiva que tenemos respecto al último de los antidepresivos inhibidor de la serotonina y noradrenalina (IRSN) comercializado en España. Queremos dejar claro, por tanto, que las cuestiones aquí expuestas son totalmente discutibles y no están basadas en ningún análisis estadístico (ni, por supuesto, “científico”) de los datos expuestos. Se trata, sencillamente, de la experiencia consensuada de un grupo de profesionales tras el uso de este fármaco después de

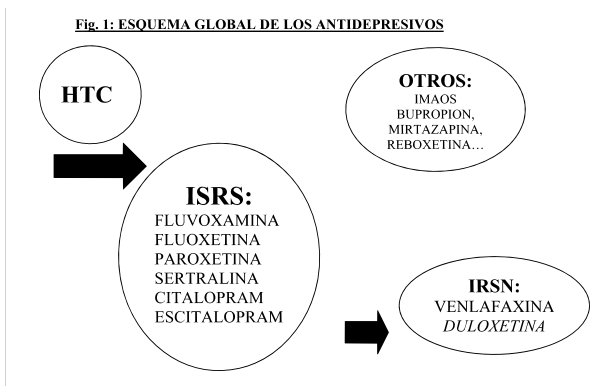
más de treinta meses de su presencia en el mercado farmacéutico. Por último, cabe aclarar también que dado que la mayor parte de los autores trabajan en un centro de salud mental, nuestra idea ha sido expresar nuestra experiencia en el ámbito ambulatorio, quedando —por tanto— fuera de nuestra opinión lo que al uso del fármaco pudiera competir en el ámbito hospitalario. En definitiva, lo que queremos es exponer la idea común que nosotros tenemos de este fármaco; como lo posicionamos respecto al resto de los antidepresivos y



cuáles son las utilidades e inconvenientes que le encontramos en nuestra práctica diaria. Creemos que esto es lo más novedoso que podemos aportar en este trabajo y que no suele ser habitual en los artículos de psicofarmacología. Por tanto, se esté de acuerdo o no con lo expuesto, esto es lo que nosotros creemos que aporta la duloxetina al arsenal terapéutico actual.

La duloxetina es el segundo antidepresivo IRSN (Figura 1) comercializado en España, concretamente en el mes de Febrero del año 2006. Los IRSN se caracterizan por tener propiedades inhibitorias de la recaptación de serotonina, noradrenalina y —en menor medida—

Fig. 1: ESQUEMA GLOBAL DE LOS ANTIDEPRESIVOS



de dopamina, pero sin propiedades bloqueadoras de los receptores colinérgicos o de los receptores de la histamina. En este sentido, duloxetina se ha mostrado como un potente inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina en el cerebro, tanto en vivo como in vitro (1).

En el momento de redactar este artículo, duloxetina lleva treinta y dos meses de presencia en la práctica diaria. En la actualidad su uso autorizado en nuestro país está restringido a:

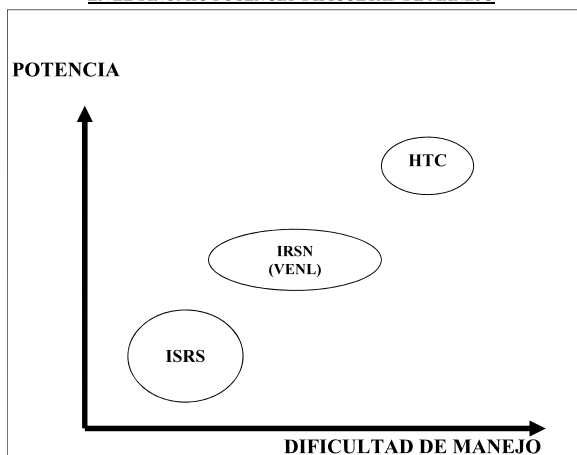
- Tratamiento de los episodios depresivos mayores.
- Tratamiento del dolor neuropático periférico diabético en adultos.
- Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

Sin embargo, en los Estados Unidos tiene, además, su uso aprobado en el tratamiento de la “fibromialgia” y en la Unión Europea está aprobado para la “incontinencia urinaria de esfuerzo”, con los nombres comerciales de Yentreve® y Ariclim®, aunque aún no está disponible en España para este uso.

2. Ubicación subjetiva de los principales antidepresivos en relación a su potencia y dificultad de manejo

El primero de los antidepresivos duales IRSN autorizado en España fue Venlafaxina, en el año 1995, siguiendo la corriente que llevó en su día a la comercialización de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) como sustitutos, en la práctica, de los antidepresivos heterocíclicos (HTC). Por tanto, en el momento actual, podemos realizar un análisis de dicho fármaco con más de 13 años de experiencia. Nuestra opinión es que la venlafaxina puede posicionarse en un estado intermedio —entre HTC y los ISRS— respecto a su potencia antidepresiva y su dificultad de manejo clínico (Figura 2).

Fig. 2: UBICACIÓN SUBJETIVA GLOBAL DE LOS ANTIDEPRESIVOS EN EL BINOMIO POTENCIA-DIFICULTAD DE MANEJO



Lectura de la figura:

- IRSN: Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina
- ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- VENL: Venlafaxina
- HTC: Antidepresivos heterocíclicos



Es decir, entendemos que venlafaxina resulta más potente que los ISRS (aunque para obtener efectos duales hace falta llegar a dosis altas) y menos potente que los HTC, mientras que su manejo es más cómodo que estos últimos y más difícil que los primeros. Entre otros motivos, consideramos que su manejo es más difícil por la mayor presencia de hipertensión arterial como efecto secundario; la necesidad de dar el producto varias veces al día en la formulación no retardada y —especialmente— por la alta frecuencia de “síndrome de discontinuación” que presenta este producto cuando se retira (2).

Así las cosas, cabría esperar que la duloxetina presentase un perfil similar a venlafaxina, respecto al binomio dificultad de manejo/potencia, al pertenecer ambos al mismo grupo neuroquímico de antidepresivos (ISRSN). Sin embargo, nuestra opinión es que hay ciertos matices que los hacen diferentes.

Por ejemplo, entendemos que la duloxetina resulta más fácil de manejar —en cuanto a efectos secundarios/interacciones— que ciertos antidepresivos ISRS, como pudieran ser la paroxetina y la fluvoxamina y también nos resulta más cómoda de manejar que la venlafaxina. (Figura 3).

Fig. 3: UBICACIÓN SUBJETIVA DE LOS ANTIDEPRESIVOS POR SU FACILIDAD DE MANEJO

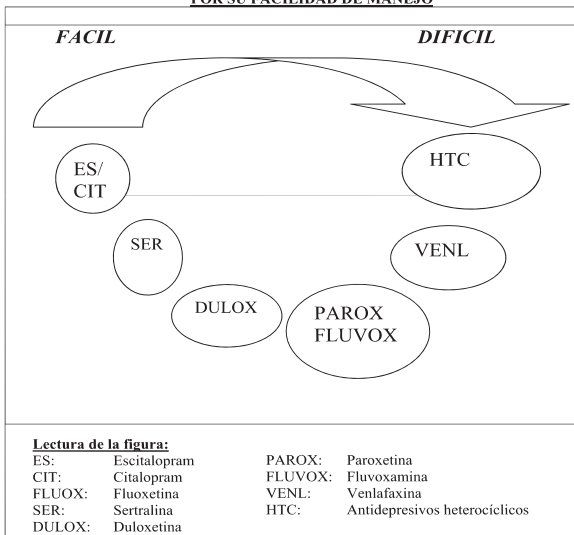
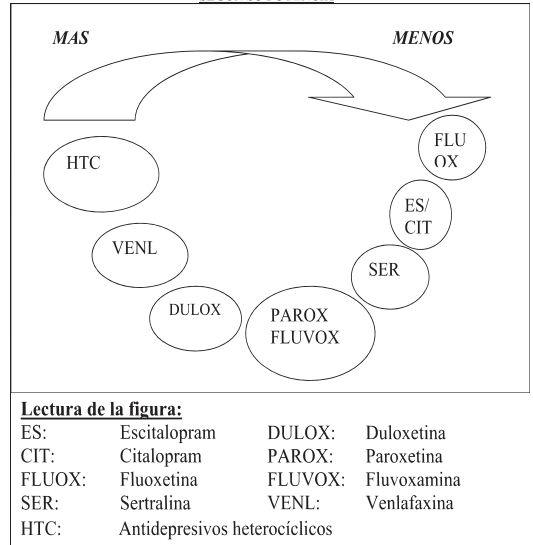


Fig. 4: UBICACIÓN SUBJETIVA DE LOS ANTIDEPRESIVOS SEGÚN SU POTENCIA

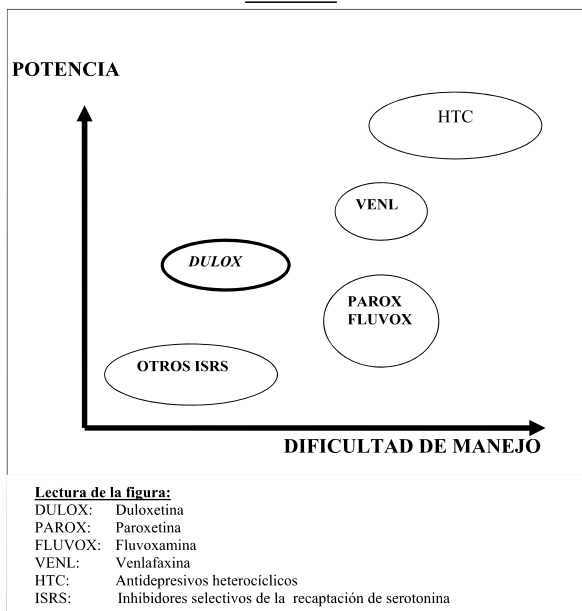


A este respecto, pensamos que la paroxetina resulta un fármaco complicado de manejar, tanto por sus interacciones, como por su propia inducción del metabolismo a partir de dosis medias-altas, así como por una presentación de síndrome de discontinuación similar a venlafaxina y ganancia de peso (3). Y, en cuanto a la fluvoxamina, creemos que es uno de los ISRS con más interacciones a la hora de su uso clínico, aunque pensamos que es un buen antidepresivo, en cuanto a potencia y especialmente eficaz en los pacientes obsesivos (3,4).

Sin embargo, respecto a la potencia de duloxetina en relación al resto de los antidepresivos, nosotros la situaríamos en un estadio intermedio entre la venlafaxina (menos potente que esta) y la paroxetina y fluvoxamina (más potente que estos dos fármacos) (Figura 4). Y de una manera totalmente subjetiva, pero basada en nuestra experiencia con estos fármacos, venimos a considerar que 120 mg./día de duloxetina equivaldrían, aproximadamente, a 225 mg./día de venlafaxina, mientras que 60 mg./día de duloxetina nos resultarían equivalentes —en cuanto a potencia— a 30 mg./día de paroxetina.

Por tanto y en relación a los matices diferenciales a los que antes hacíamos alusión, y en un hipotético binomio “potencia/dificultad de manejo”, la duloxetina nos resulta más fácil de manejar que la paroxetina y fluvoxamina, a la vez que creemos que resulta más potente que estos dos fármacos. Todos ellos resultarían, a su vez, más potentes que el resto de los ISRS y menos que venlafaxina y los HTC (Figura 5).

Fig. 5: UBICACIÓN SUBJETIVA DE LA DULOXETINA EN RELACION A OTROS ANTIDEPRESIVOS, EN EL BINOMIO POTENCIA-DIFICULTAD DE MANEJO



3. Dosis de inicio y dosis estables de duloxetina

Siguiendo el mismo esquema subjetivo que hemos indicado a lo largo de todo el trabajo, entendemos que las dosis a emplear con duloxetina corresponden a 30 mg./día, durante 5–7 días para, posteriormente, ascender a 60 mg./día, preferentemente al desayuno o comida. No encontramos ventajas relevantes a empezar con 60 mg./día y entendemos que la aparición de secundarismos (sobre todo náuseas) puede ser mayor si la dosis de inicio es más alta. Por otro lado, creemos que retrasar cinco

días la dosis de 60 mg./día tampoco va a disminuir de manera importante, el tiempo de latencia del antidepresivo, que para nosotros se sitúa, como con la mayor parte de todos ellos, en torno a las 4–6 semanas.

A partir de esa dosis de inicio y respecto a las dosis estables o de mantenimiento, que procuramos alcanzar, nuestro proceder es el siguiente:

- Pacientes que reciben tratamiento de novo o bien su cuadro depresivo es de leve intensidad: 60 mg./día en una sola toma.
- Pacientes con cuadros depresivos de moderada intensidad: 90 mg./día; bien en una sola toma al desayuno, bien 60 mg./desayuno y 30 mg./comida.
- Pacientes cronicados, sin respuesta a numerosos tratamientos previos o con cuadros depresivos de severa intensidad: 120 mg./día, en dos tomas (desayuno y comida) de 60 mg. cada una.

Sin embargo, en la propia ficha técnica del producto (5) se señala tanto que en los pacientes depresivos no existe evidencia clínica que sugiera que los que no responden a la dosis inicial recomendada (60 mg./día) se beneficien de incrementos en la dosis, como que en pacientes con Episodios Depresivos Mayores co–mórbidos al Trastorno de Ansiedad Generalizada —y aunque la dosis de inicio como la de mantenimiento es de 60 mg./día— se ha demostrado que son eficaces las dosis de hasta 120 mg./día. Es decir, para la Agencia Española del Medicamento, no habría eficacia en los episodios depresivos mayores con dosis de más de 60 mg./día, salvo que vayan asociados a un Trastorno de Ansiedad Generalizada, donde entonces si servirían dosis de 120 mg./día. Nuestra experiencia clínica no coincide con esto, pero nos trae a colación lo absurdo —en nuestra opinión— de intentar hacer fichas técnicas con encorsetaciones rígidas de autorizaciones. Al margen de que dudamos de la existencia en la clínica de una Depresión Mayor sin ansiedad comórbida —llámese o no “ansiedad



generalizada” — creemos que los pacientes con sintomatología depresiva severa se benefician más de dosis altas que de dosis bajas, como suele suceder de manera habitual — a nuestro parecer — con todos los psicofármacos en general y los antidepresivos en particular. Otra cosa sería la tolerancia del producto, pero curiosamente tampoco hemos encontrado grandes problemas al respecto, en función de las diferentes dosis.

4. Duloxetina y dolor

Un aspecto que hacía atractivo a los clínicos la comercialización de duloxetina era su aprobación en el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético en adultos y, por analogía, su posible inclusión — al menos teóricamente — en los cuadros de dolor crónico. Sin embargo, no podemos perder de vista que la duloxetina es principalmente, un antidepresivo y no un analgésico. Merece la pena recordar que casi todos los psicofármacos existentes han sido postulados, en alguna u otra ocasión, en el tratamiento del dolor, desde los opiáceos como grupo fundamental, hasta los antiepilépticos (gabapentina, topiramato, pregabalina, carbamazepina, etc.), pasando por el litio, los HTC (especialmente la amitriptilina) y ciertos antipsicóticos (haloperidol, clorpromazina, etc.). Es decir, en la historia del tratamiento del dolor, de manera comprensible, han sido ensayadas casi todas las probabilidades psicofarmacológicas, pero ninguna de ellas (salvo quizá los opiáceos) ha mostrado una respuesta y eficacia sostenidas y generalizadas.

Respecto al uso de duloxetina y dolor, son varios los trabajos que muestran su aparente eficacia en el dolor neuropático (recordamos que es una de las indicaciones aprobadas en nuestro país) incluso comparándolo con amitriptilina (6,7,8) y ya existen algunos trabajos que señalan una cierta eficacia en otros tipos de dolor, planteando que el efecto de duloxetina en la percepción del dolor es independiente del efecto antidepresivo (9,10).

En otros cuadros de dolor crónico, como pudiera ser la fibromialgia, duloxetina solo tiene aprobado su uso —que nosotros sepamos— en los EE.UU. Aún son pocos los ensayos en este campo y en un trabajo comparativo de doce semanas con placebo en 354 mujeres con fibromialgia, la puntuación media de dolor disminuyó con duloxetina respecto a placebo. Pero aunque hubo diferencias estadísticamente significativas, las mismas fueron escasas, y por tanto de relevancia clínica dudosa (11); si bien es verdad que en este trastorno no parecen existir fármacos realmente eficaces contra el dolor.

5. Efectos inherentes al tratamiento con duloxetina

El efecto secundario más frecuentemente encontrado por nosotros son la náuseas, de manera similar a la mayor parte de los ISRS e IRSN actuales. Otros efectos secundarios relativamente frecuentes han sido la presencia de sequedad bucal, cefaleas, somnolencia e insomnio y estreñimiento (12,13). Sin embargo, entendemos que no se modifica de manera relevante el peso corporal, ni hemos encontrado importantes alteraciones de la tensión arterial, a lo largo del tratamiento. La ausencia significativa de estos efectos también ha sido señalada por otros autores (13,14), si bien también hay trabajos que señalan variaciones transitorias de la tensión arterial (15), por lo que quizá —y dado lo poco molesto que resulta—, sea conveniente realizar tomas periódicas de la tensión arterial mientras se mantiene el producto, especialmente en pacientes hipertensos.

No parece que sea un fármaco especialmente implicado en el síndrome de discontinuación de los antidepresivos. Al menos, parece estarlo en menor medida que paroxetina o venlafaxina y sería más lógico ubicarlo en el grupo “B” o de implicación mediana (2). En todo caso, se ha descrito la aparición de náuseas, mareos, parestesias y otros síntomas de discontinuación en algunos de los pacientes en los



que se procede a la interrupción brusca del fármaco (14). Por ello, lo aconsejable sería proceder a la supresión muy paulatina, salvo que —por fuerza mayor— se deba interrumpir más bruscamente. Un ejemplo, suponiendo una dosis total diaria de 120 mg., podría ser el siguiente:

- Durante 1–2 semanas: Mantener 90 mg./día
- Durante 1–2 semanas: Mantener 60 mg./día
- Durante 1–2 semanas: Mantener 30 mg./día y suspender el fármaco

Queremos llamar la atención sobre un aspecto que puede no ser tenido en cuenta, a primera vista, al usar el fármaco. Como comentábamos al inicio, es un fármaco aprobado en la incontinencia urinaria. Por tanto, es lógico pensar que uno de sus efectos —en este caso, buscado— es provocar en mayor o menor medida, una retención urinaria. Al parecer, la duloxetina actuaría sobre la incontinencia urinaria de esfuerzo al bloquear la recaptación de la serotonina y la norepinefrina en la médula espinal, lo que estimularía un aumento de la actividad del nervio pudendo y esta actividad aumentada del nervio pudendo incrementaría a su vez las contracciones del esfínter de la uretra en la apertura de la vejiga, contribuyendo así a prevenir las pérdidas involuntarias de orina (16,17). Esto obligaría a extremar la precaución con el uso conjunto de fármacos que provoquen retención urinaria, bien con los fármacos que tienen esta indicación de uso (Tolterodina, etc.), ó bien con fármacos que puedan provocar esta acción como efecto secundario (anticolinérgicos o antidepresivos tricíclicos, por ejemplo). El hecho de que duloxetina se haya presentado en el mercado español haciendo solo referencia a su uso autorizado como antidepresivo puede hacernos olvidar que se usa también en la incontinencia urinaria y, por tanto, no tener presente esta cuestión.

6. Seguridad del tratamiento con duloxetina

Las interacciones farmacodinámicas (debidas al uso conjunto de fármacos con efectos

secundarios y/o farmacológicos similares y/o antagónicos) y las farmacocinéticas (que se producen cuando un fármaco modifica la absorción, distribución, metabolismo o excreción de otro, aumentando o reduciendo la cantidad de fármaco disponible para producir sus efectos) no resultan fáciles de predecir, aunque muchas de ellas solo afectan, —de manera clínicamente relevante—, a un pequeño porcentaje de los pacientes tratados con asociaciones farmacológicas. El sistema de las isoenzimas del citocromo P450 interacciona con un amplio número de fármacos, pero los efectos observados “in vitro” no pueden generalizarse de manera exacta al uso clínico de los mismos. Debido a que este citocromo tiene especial importancia en el metabolismo de duloxetina, ciertos medicamentos deben usarse con precaución cuando se asocie duloxetina. La propia ficha técnica del producto (5) señala la recomendación de no usar conjuntamente duloxetina con ciprofloxacino y enoxacino, debido a que puede aumentarse la toxicidad de la duloxetina por la inhibición del metabolismo a nivel del citocromo P450-1A2. En realidad, si no queda más remedio que usar dicha asociación, lo prudente sería disminuir las dosis de duloxetina, pero lo razonable —y más aconsejándolo la propia ficha técnica—, es evitar su uso conjunto. Por las mismas razones, se recomienda evitar el uso con flvoxamina.

En otro sentido de riesgo, y debido a la alta probabilidad de producirse un síndrome serotoninérgico, se desaconseja su uso conjunto con los IMAOS, especialmente con los inhibidores irreversibles no selectivos. Aunque este riesgo parece menor con el uso conjunto de los inhibidores selectivos reversibles de la MAO (los denominados RIMA), tampoco se aconseja su uso asociado (5).

En síntesis, debería evitarse el uso conjunto de duloxetina con: IMAOS, Flvoxamina, Ciprofloxacino, Enoxacino.



Otra cuestión sería el uso prudente de ciertos fármacos, en asociación con duloxetina. Es decir, combinaciones cuyo empleo no está desaconsejado, pero que requerirían un especial seguimiento, especialmente por la posibilidad de presentarse un síndrome serotoninérgico con el uso asociado a duloxetina. A este respecto, las más notables serían las asociaciones con:

- Ciertos antidepresivos heterocíclicos, ISRS, Venlafaxina, Litio, Hipérico, Buspirona y Triptófano: Lo razonable es usar dosis menores de las habituales para estos fármacos, si su uso es imprescindible.
- Tramadol, Meperidina, Dextrometorfano, Triptanos, Bromocriptina, Triptanes, Sibutramina y L-Dopa: Lo razonable es usar dosis menores de las habituales para estos fármacos, si su uso es imprescindible. A este respecto, queremos llamar la atención sobre un hecho que nos resulta común en la práctica diaria, como es la utilización cada vez mayor de duloxetina en las unidades de dolor y el hecho de que muchos pacientes vienen medicados con la asociación de duloxetina y tramadol, dada la amplia prescripción de este producto en las unidades de dolor.

Por otro lado, se han descrito secundarismos relevantes con el uso conjunto de:

- Anticoagulantes y agentes plaquetarios: Se ha descrito un aumento del riesgo de sangrado con su uso conjunto (18). Se debería disminuir la dosis de duloxetina, si su empleo es inevitable.
- Ciertos antiarrítmicos, como la flecainida, la propafenona o el metoprolol. Parece que duloxetina aumentaría la concentración de estos fármacos con su uso conjunto, por lo que, si resulta imprescindible hacerlo, se aconseja disminuir la dosis de duloxetina, respecto a su uso habitual.

Curiosamente, parece que los fumadores tienen concentraciones plasmáticas de duloxetina casi un 50% más bajas que los no fumado-

res, por inducción del CYP1A2 (15). Sin embargo, en la ficha técnica del producto no se recomiendan ajustes especiales de la dosis en esta población, aunque —en nuestra opinión— debería considerarse esta opción en los pacientes resistentes, que además sean fumadores.

Una última cuestión a tener en cuenta es el riesgo de utilizar varios antidepresivos en combinación. Esta es una opción ampliamente reconocida en los pacientes depresivos resistentes y se han realizado excelentes trabajos sobre el tema (19), al margen de existir en España un grupo de trabajo monográfico sobre esta cuestión, conocido como G.E.A.A. y dirigido por De la Gándara (20). Sin embargo, en la práctica ambulatoria suele ser problemático —por no decir casi imposible— realizar los niveles plasmáticos de los antidepresivos y esto puede llevar a sorpresas y efectos secundarios no deseados. En este sentido, queremos llamar la atención sobre un caso de asociación de duloxetina con mirtazapina, que se relacionó con una hepatitis fulminante (21), lo que obligaría a extremar la prudencia en dicha asociación; si bien es verdad que se trata de un caso único, por el momento.

7. Cambio a duloxetina desde el uso previo de otros antidepresivos

En este apartado queremos comentar el esquema que seguimos para realizar el cambio a duloxetina, desde el uso previo de otros antidepresivos (Tabla I). En general, nuestra manera de actuar es similar a la empleada por otros autores (22) y pensamos que debe tenerse especial precaución con el cambio desde el uso previo con paroxetina y/o venlafaxina. Creemos que:

- No es recomendable retirar bruscamente algunos de los ISRS (especialmente paroxetina) y empezar al día siguiente con duloxetina. Nuestra opinión está más a favor de intercalar ambos fármacos, en una estrate-



gia de disminución paulatina de paroxetina, junto al incremento progresivo de duloxetina, en el plazo aproximado de 1–2 semanas, en función de la dosis que estemos utilizando.

- De manera similar actuaríamos al respecto de venlafaxina.

Entendemos que, en ambos casos, si se suprime bruscamente el fármaco previo, la probabilidad de síndrome de discontinuación (con paroxetina y venlafaxina) es muy alta. Por otro lado, es cierto que la utilización conjunta de

dos antidepresivos podría comportar algunos riesgos (como por ejemplo, un síndrome serotoninérgico), pero pensamos que poco tiempo de uso conjunto (1–2 semanas y con la disminución paulatina de uno de ellos), implica un menor riesgo de esta posibilidad, a la vez que disminuye también la posibilidad de un síndrome de discontinuación.

Correspondencia:

Dr. Luis Pacheco Yáñez

LUIS.PACHECOYANEZ@osakidetza.net



TABLA I: CAMBIO A DULOXETINA DESDE OTROS ANTIDEPRESIVOS

ANTIDEPRESIVO PREVIO	ESTRATEGIA A SEGUIR ANTES DE INSTAURAR DULOXETINA
IMAOs IRREVERSIBLES	Suspender y esperar dos semanas.
RIMA	Suspender y esperar dos semanas
HETEROCICLICOS	Retirar paulatinamente en 3-7 días y empezar al día siguiente con duloxetina
TRAZODONA	Retirar en 3 días y empezar al día siguiente. Valorar sustituir trazodona por una bzd por posible insomnio de rebote.
MIRTZAPINA	Retirar en 3 días y empezar al día siguiente. Valorar sustituir mirtzapina por una bzd por posible insomnio de rebote.
PAROXETINA	Retirar paulatinamente en 1-2 semanas, intercalando progresivamente duloxetina en ese tiempo
FLUOXETINA	Retirar bruscamente y tras una semana, empezar con duloxetina.
OTROS ISRS	Retirar en 3-7 días y empezar al día siguiente con duloxetina.
VENLAFAXINA	Retirar paulatinamente en 1-2 semanas, intercalando progresivamente duloxetina en ese tiempo.
BUPROPION	Retirar en 3-7 días y empezar al día siguiente con duloxetina.



BIBLIOGRAFÍA

- 1 Inchausti L y Oraá R. *Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina: Duloxetina*. En: Tratado de psicofarmacología: Bases y aplicación clínica. (Salazar M, Peralta C y Pastor), editores). 1ª. Madrid. Edit. Médica Panamericana. 489–492. 2004.
- 2 Pacheco Yáñez L. *Síndrome de discontinuación*. En *Psicofarmacología aplicada en Atención Primaria*. (L Pacheco y J Medrano, editores). Barcelona. Glosa. 2007.
- 3 Pacheco L, Etxebeste M, Malo P y cols. Dilemas en torno a los viejos y nuevos psicofármacos: Nuestra experiencia clínica en pacientes ambulatorios. *NORTE de Salud Mental* 2002; IV, 14: 49–67.
- 4 Pies RW. *Manual de Psicofarmacología básica*. Barcelona. Masson. 2000.
- 5 Agencia Española del Medicamento. Duloxetina: Ficha técnica. Cymbalta y Xeristar Disponible en: <http://www.agemed.es>. Consultado el 5–12–2008.
- 6 Gil-Aldea I, Pérez-Cajaraville J. Nuevas perspectivas en el tratamiento del dolor neuropático: duloxetina. *Rev Soc Esp Dolor* 2006; 13,6 :421 – 427
- 7 Raskin J, Wang F, Pritchett YL y cols. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: A 6-month open-label safety study. *Pain Medicine*. 2006; 7:5:373–385.
- 8 Calvo T, Cánovas L, Castro M, y cols. Duloxetina frente a Amitriptilina en el dolor neuropático: Experiencia en 120 casos. VIII Reunión de la Sociedad Española del Dolor. Ferrol. 2006. Disponible en: <http://www.sedolor.es/ponencia.php?id=691> Consultado el 12–12–2008.
- 9 Yllanes JD, Cano A y Sarria G. Mejoría del dolor articular en un cuadro depresivo concomitante tratado con duloxetina. *Psiquiatr Biol*. 2008; 15: 23–26.
- 10 Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, y cols. Efficacy of duloxetine on cognition, depression and pain in elderly patients with major depressive disorder: An 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007; 164,6:900–909.
- 11 Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, y cols. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005; 119: 5–15.
- 12 Perahia D, Gilaberte I, Wang F y cols. Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: Double-blind placebo-controlled study. *British Journal of Psychiatry*. 2006; 188:346–353.
- 13 Bousoño M. Revisión concisa. Nuevos fármacos en el tratamiento de los trastornos depresivos: Eficacia y seguridad de duloxetina frente a otros antidepresivos. *Evidence-based Mental Health*. Edición española. 2006; 2,1: 1–7.
- 14 Frampton JE, Plosker GL. Duloxetine: A Review of its Use in the Treatment of Major Depressive Disorder. *CNS Drugs*. 2007; 21,7:581–609.
- 15 Servicio Navarro de Salud. Duloxetina. Ficha de evaluación terapéutica.04/2006. Disponible en: http://www.cfnavarra.es/salud/publicaciones/Fet/textos/FET_2006_4.pdf. Consultado el 5–12–2008.
- 16 Cordero L, Gómez-Utrero E. *Duloxetina. Guía de ayuda para la evaluación*. Lilly S.A. 2005. Disponible en: <http://www.elrincondesisifo.es/Duloxetina.pdf> Consultado el 12–12–2008.
- 17 Espuña M, Puig M. Tratamiento farmacológico de la incontinencia urinaria de esfuerzo. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2004; 47,6: 278–290.
- 18 Glueck CJ, Khalil Q, Winiarska M y cols. Interaction of duloxetine and warfarin causing severe elevation of International normalized ratio. *JAMA*. 2006; 295, 13: 1517–1518.
- 19 Martín López, LM. Uso de combinación de antidepresivos en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Tesis doctoral (J Vallejo y JE Rodés, directores). Fac. Med. Univ. Barcelona. Junio. 2005. Disponible en: http://www.tesisenxarxa.net/TESIS_UB/AVAILABLE/TDX-0525106-113752/LML_TESIS.pdf Consultado el 12–12–2008.
- 20 Grupo G.E.A.A. Disponible en: <http://www.asociaciondeantidepresivos.es>. Consultado el 12–12–2008.
- 21 Hanje AJ, Pell Lj, Votolato NA y cols. Case report: fulminant hepatic failure involving duloxetine hydrochloride. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4,7: 912–917.
- 22 Henderson S. Switching between tricyclic, SSRI and related antidepressants. July. 2007. From the National Electronic Library for Medicines. NHS. www.nelm.nhs.uk. Disponible en: <http://www.nelm.nhs.uk/en/> Consultado el 19–12–2008.